

ラット心筋梗塞急性期からのアンジオテンシン変換酵素阻害薬投与後，アンジオテンシン変換酵素阻害薬の増量とアンジオテンシン受容体拮抗薬併用のいずれが生命予後と心室リモデリング抑制において優れているか？

著者	杉江 正
号	1964
発行年	2003
URL	http://hdl.handle.net/10097/22456

氏 名 (本籍)	すぎ 杉	え 江	ただし 正
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	医 博 第 1 9 6 4 号		
学位授与年月日	平 成 15 年 3 月 24 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻		
学 位 論 文 題 目	Should Increasing the Dose or Adding AT ₁ Receptor Blocker Follow the Early Initiation of ACE Inhibitor in Acute Myocardial Infarc- tion in Rats? (ラット心筋梗塞急性期からのアンジオテンシン 変換酵素阻害薬投与後, アンジオテンシン変換酵 素阻害薬の増量とアンジオテンシン受容体拮抗薬 併用のいずれが生命予後と心室リモデリング抑制 において優れているか?)		
	(主 査)		
論 文 審 査 委 員	教授 白 土 邦 男	教授 田 林 暁 一	
	教授 飛 田 渉		

論文内容要旨

研究目的

近年、アンジオテンシンタイプ1受容体を選択的に遮断する受容体拮抗薬（以下 ARB）が登場し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下 ACE 阻害薬）同様、梗塞後リモデリングを抑制する薬剤として注目を集めている。心筋梗塞急性期に ARB を用いることの安全性は臨床的に十分検討されていないため、現在のところ急性期には ACE 阻害薬を慎重に投与すべきである。しかし、その後 ACE 阻害薬を増量すべきか、あるいは ARB を併用すべきかは不明である。本研究の目的は、心筋梗塞急性期から ACE 阻害薬を投与し、その後血圧が同程度になるように ACE 阻害薬を増量した場合と ARB を併用投与した場合のどちらが生命予後および心室リモデリングの改善に優れているかを検討することである。

研究方法

ラット心筋梗塞モデルを作成し3日後、無作為に Vehicle 群と低容量 ACE 阻害薬群に分けた。2週間の投薬後、低容量 ACE 阻害薬群をさらに、高容量 ACE 阻害薬単独群（高容量 ACE-I 群）と、低容量 ACE 阻害薬に ARB を併用した Combination 群の2群に分け、6週間の治療を行った。投薬直前と一週間毎に非観血的に血圧および心拍数の測定を行った。治療開始8週間後、生存率、血行動態、心機能および心室リモデリングにつき検討した。

研究結果

高容量 ACE-I 群、Combination 群ともに Vehicle 群に比し有意な血圧の低下を認め、生存率、心重量、左室容積、線維化の程度、残存心筋の肥大および胎児型遺伝子発現の改善を認めた。一方、Vehicle 群に比して高容量 ACE-I 群にのみ有意な左室収縮機能および左室拡張末期圧の改善を認めた。

結論

心筋梗塞急性期から ACE 阻害薬を投与し、その後、ACE 阻害薬を増量した場合と ARB を併用した場合、慢性期における生命予後および心室リモデリングは同程度に改善した。高容量 ACE-I 群でみられた有意な左室収縮能および左室拡張末期圧の改善が、生命予後および心室リモデリングの点で Combination 群に比べてより好ましい効果をもたらすか否かは、さらなる長期間のプロトコールによる検討を必要とする。

研究の意義・独創的な点

本研究で用いられた心筋梗塞後急性期には低容量の ACE 阻害薬を用いるというプロトコールは、現在の臨床的なエビデンスに基づいている。その後 ACE 阻害薬を増量した場合と ARB を併用した場合を比較するというプロトコールは、今まで用いられることのなかった独創的なものであり、かつ臨床に重要な意義をもつ。生命予後および心室リモデリングの点では両者は同等の効果であったが、心機能の改善の観点からは ACE 阻害薬を増量した場合が優れていることを示した初めての研究である。

審 査 結 果 の 要 旨

近年、アンジオテンシンタイプ1受容体を選択的に遮断する受容体拮抗薬（以下 ARB）が登場し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下 ACE 阻害薬）同様、梗塞後リモデリングを抑制する薬剤として注目を集めている。心筋梗塞急性期に ARB を用いることの安全性は臨床的に十分検討されていないため、現在のところ急性期には ACE 阻害薬を慎重に投与すべきである。しかし、その後 ACE 阻害薬を増量すべきか、あるいは ARB を併用すべきかは不明である。本研究は、まず心筋梗塞急性期から ACE 阻害薬を投与し、その後血圧が同程度になるように ACE 阻害薬を増量した場合と ARB を併用投与した場合のどちらが生命予後および心室リモデリングの改善に優れているかを検討したものであり、これまでに報告はなく、臨床的に非常に重要なテーマを扱っているといえる。

本申請者はラット心筋梗塞モデルを作成し3日後、無作為に Vehicle 群と低用量 ACE 阻害薬群に分けた。2週間の投薬後、低用量 ACE 阻害薬群をさらに高用量 ACE 阻害薬単独群（高用量 ACE 阻害薬群）と、低用量 ACE 阻害薬に ARB を併用した Combination 群の2群に分け、さらに6週間の治療を行った。投薬直前と一週間毎に非観血的に血圧および心拍数の測定を行い、治療開始8週間後、生存率、血行動態、心機能および心室リモデリングにつき検討した。その結果、高用量 ACE 阻害薬群、Combination 群ともに Vehicle 群に比し有意な血圧の低下を認め、生存率、心重量、左室容積、線維化の程度、残存心筋の肥大および胎児型遺伝子発現の改善を認めた。一方、Vehicle 群に比して高用量 ACE 阻害薬群にのみ有意な左室収縮機能および左室拡張末期圧の改善を認めた。

以上の結果より、本申請者は、心筋梗塞急性期から ACE 阻害薬を投与し、その後 ACE 阻害薬を増量した場合と ARB を併用した場合、慢性期における生命予後および心室リモデリングは同程度に改善すると結論している。また、高用量 ACE 阻害薬群でみられた有意な心機能の改善が、生命予後および心室リモデリングの点で Combination 群に比べてより好ましい効果をもたらすか否かは、さらなる長期間のプロトコールによる検討を必要とするとしている。後者は、本申請者に残された今後の課題と考えられる。本研究は、生命予後および心室リモデリングの点では ACE 阻害薬を増量した場合と ARB を併用した場合、同等の効果であったが、心機能の改善の観点からは ACE 阻害薬を増量した方が優れている可能性があることを示した初めての研究であり、臨床的にも極めて重要な知見を提供しており、学位論文に十分値するものと考えている。